

Status y controversias de la Ivermectina. Enero de 2021

Alicia Ponte-Sucre, aiponte@gmail.com

Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela

Miembro Correspondiente electo, Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales

Un poco de historia

La Ivermectina es un medicamento aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, por su nombre en inglés) para uso en infecciones helmínticas. Entró al mercado en 1981 y mereció que sus descubridores recibieran el Premio Nobel en 2015.

María Eugenia Grillet (**Grillet ME, 2015**. <http://piel-l.org/blog/41047/comment-page-1#comment-200177>) escribió en ese momento en el espacio “Ventana Molecular” de la revista Piel-L-Latinoamericana lo siguiente:

“De todos los agentes terapéuticos de origen natural descubiertos, desarrollados y probados en su eficacia para la mejora y mantenimiento de la salud, quizás este sea uno de los más diversos, útiles y exitosos. Este premio Nobel reconoce el descubrimiento por los científicos Satoshi Omura (Kitasato University, Japon) y William C. Campbell (Drew University, USA) del microorganismo actinomiceto, *Streptomyces avermitilis*, la bacteria productora de las avermectinas, las sustancias bases de la ivermectina.”

Las avermectinas son lactonas macrocíclicas. Tienen actividad anti-parasítica de amplio espectro, especialmente las clasificadas como del tipo B1a, de alta efectividad en nematodos, los gusanos causantes de la filariasis humana.

La ivermectina es un derivado semi-sintético de las avermectinas, que combina en un 80% avermectinas B1a con un 20% del tipo B1b. Su mecanismo de acción se fundamenta en la producción de parálisis y muerte del parásito debido a la hiperpolarización sostenida de estas células (**Omura S & Crump A. 2014**. <http://goo.gl/5CKEP5>) luego de la unión específica de estos compuestos a canales de cloro presentes en las células del sistema nervioso y muscular del helminto, modulados por ácido glutámico.

La administración masiva, reiterada (varios años a intervalos semestrales) y gratuita de ivermectina ha sido un elemento clave en la eliminación exitosa de la oncocercosis en América Latina. Menciona Grillet (2015) que las coberturas han superado en algunos casos el 85% de toda la población elegible desde 1992. Este medicamento de fácil administración (vía oral) es efectivo en eliminar las microfilarias en piel, minimiza la fuente de infección del vector, e inhibe temporalmente su producción por parte de la hembra grávida del parásito. Debido al efecto temporal de estos compuestos, los tratamientos deben ser masivos a intervalos semestrales para lograr eliminar indirectamente al gusano adulto (**Botto C, et al. 2013. Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences, pp. 1-14; Burlington: Elsevier**).

De los tres focos de oncocercosis descritos en Venezuela (dos en el norte y uno en el sur), en los del norte ha sido interrumpida la transmisión (**Convit J, et al. 2013. Parasite & Vectors 6(1): 289**, <http://goo.gl/NjRkLr>) y en el sur del país sólo se observa un área

activa de transmisión (Botto C, et al. 2016. *Parasite & Vectors* 9 (1): 1, <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1313-z>).

Reiterando lo mencionado por Grillet (2015):

“el descubrimiento de la ivermectina y su impacto 40 años después es lo que ha sido premiado con el Nobel 2015: “*Good science has been the basis of good public health*”.

Adicionalmente, el uso generalizado de ivermectina para tratar infecciones por ectoparásitos comunes como *Sarcoptes escabei* (sarna) y *Pediculus capitis* (piojos) ha sido clave para su curación rápida (Youssef MY, et al. 1995. *Am J Trop Med Hyg.* 53(6), 652-63. <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/53/6/article-p652.xml>).

Pero hay un boom en relación al uso de la ivermectina en la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, la COVID-19 ¿Por qué?

¿Qué sabemos sobre la ivermectina?

Para revisar el tema los refiero a una excelente revisión aparecida a comienzos de este año 2021. (Martin RJ, et al. 2021 *Ivermectin: An Anthelmintic, an Insecticide, and Much More. Trends in Parasitology, Vol. 37, No. 1* <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.10.005>) que resume lo siguiente:

1. La ivermectina actúa como insecticida y antihelmíntico de uso veterinario (al ser administrado oralmente a dosis de 150 o 200 µg/kg), y de uso humano. En este caso llega a concentraciones máximas de 11–54 ng/ml o 13–63 nM. Se considera un medicamento seguro con dosis letales entre 24 000 µg/kg en monos y 80 000 µg/kg en perros de la raza Beagle. Tiene un amplio espectro contra nemátodos gastrointestinales mas no contra cestodos o trematodos. Es muy efectivo contra filarias y microfilarias a concentraciones plasmáticas muy bajas e impide la fertilidad de las filarias adultas sin matarlas.
2. El efecto primario de Ivermectina en helmintos tiene que ver con la modulación alostérica de canales de cloro sensibles a glutamato. Otros canales que son atacados por la ivermectina incluyen los del ácido gaba amino butírico y los canales nicotínicos a la acetilcolina de los nematodos.
3. Su uso regular en este ámbito preocupa por la potencial emergencia de quimio-resistencia. Debido a ello se ha intentado promover el uso de combinaciones de drogas que podrían ser más efectivas y retardar la emergencia de esta resistencia. Es importante resaltar que los efectos de las lactonas macrocíclicas son farmacológicamente muy complejos, los adecuados ajustes de concentración son fundamentales, especialmente al utilizar combinaciones de drogas.
4. Varios artículos demuestran que: (Ver Sharun K, et al. 2020. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 19: 23 <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>)
 - a. Tiene acción antiviral de amplio espectro en virus de DNA y RNA, de animales y de humanos
 - b. Su mecanismo de acción parece ser mediado por su capacidad de dirigirse a funciones como el transporte nuclear de HIV-1 integrasa y NS5 polimerasa a través de la importina α/β; la NS3 helicasa; le entrada nuclear

- de UL42 y la señal de localización nuclear mediada por la entrada nuclear de CAP.
- c. Al ser el SARS-CoV-2 un virus RNA, es de suponer que la acción de la ivermectina debe estar mediada por alguno de estos mecanismos asociados al transporte al núcleo de algunas proteínas virales mediado por la importina α/β .
 - d. La utilidad clínica de la ivermectina está por demostrarse al estar lidiando con un virus completamente nuevo.
5. El efecto antiviral más potente ocurre a concentraciones EC_{50} 3–6 nM en ensayos realizados en virus de la fiebre amarilla. El efecto se debe a la inhibición de la NS3 helicasa. A mayores concentraciones inhibe otros flavivirus, como el virus de la encefalitis japonesa y el virus de la encefalitis producida por garrapatas, con concentraciones que inhiben la replicación viral a EC_{50} s entre 200–300 nM. La ivermectina también inhibe la entrada de proteínas citoplásmicas al núcleo. Inhibe la unión del heterodímero importina (IMP) $\alpha/\beta 1$, y la unión de las proteínas cargo que son transportadas a través del poro nuclear por $IMP\alpha/\beta 1$ hacia el núcleo. Esto puede ocurrir en diversos tipos de virus (HIV, dengue, SV40 de simio).
 6. La ivermectina inhibe el crecimiento de varios otros tipos de virus de RNA en un rango de concentración (IC_{50} s) entre 1–4 μ M: dengue, West Nile, encefalitis equina venezolana. A concentraciones mayores inhibe virus DNA como el pseudorabies. Estos efectos han sido observados in vitro en cultivos de tejido y a concentraciones consideradas altas. Esto indica que las dosis antihelmínticas no permiten extrapolar las dosis a utilizar en contra de los virus, excepto quizás para el virus de la fiebre amarilla.
 7. En Tailandia en un ensayo fase III se encontró que una dosis de 400 μ g/kg por tres días fue segura y tuvo un modesto efecto contra el virus del dengue.
 8. Caly L. et al (Caly L. et al. 2020. *Antiviral Research*, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>) probaron la actividad antiviral de ivermectina en cultivos de células Vero infectadas con SARS-CoV-2 y observaron una reducción de 5000-veces en el RNA viral con una IC_{50} de 5 μ M (equivalente a 4 375 ng/ml). Esta concentración es ~100-veces mayor que la concentración pico plasmática alcanzada con una dosis única de (C_{max}) 150 μ g/kg usada para la terapia en contra de helmintos humanos.
 9. Concentraciones de 2000 μ g/kg, mayores que las aprobadas para su uso en humanos -como seguras por la FDA-, se han probado en humanos (produciendo una C_{max} de 250 ng/ml, aparentemente seguras). Esta C_{max} alcanzada fue menor que la utilizada como IC_{50} en los experimentos en cultivo de células (4 375 ng/ml). Estos resultados sugieren que hay que ser cautelosos en promover el uso de ivermectina como terapia contra la COVID-19.
 10. Por otra parte (Lehrer S and Rheinstejn PH. 2020. *In vivo* 34: 3023-3026 doi:10.21873/invivo.12134) demostraron con experimentos de docking molecular, que la ivermectina se une al dominio de unión de la proteína Spike del SARS-CoV-2, su energía de unión es -18kcal/mol y su constante de unión de 5.8×10^{-8} . Estos datos sugieren que la ivermectina podría interferir con la unión de la proteína Spike a la membrana de la célula de humanos.

11. Debido a la potencial amenaza de que las personas puedan tener acceso a formulaciones veterinarias y que puedan considerar estas como adecuadas en contra de la COVID-19, en abril de 2020, la FDA acuñó una guía de uso (<https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>) en la cual advierten enfáticamente no usar la ivermectina veterinaria para consumo humano en casos de COVID-19.
12. Se están ensayando: (i) métodos alternos de acceso de ivermectina a los tejidos diana a fin de intentar aumentar sus concentraciones locales, con mínima toxicidad; (ii) nuevos análogos de la molécula de potencial utilidad para diversos tratamientos.
13. La seguridad de la ivermectina está demostrada y su disponibilidad debería estar garantizada al estar incluida en el listado de medicamentos esenciales de la OMS (referido por **Banerjee K, et al. 2020. 70(08): 337-340** <https://doi:10.1055/a-1185-8913>)
14. La ivermectina es un compuesto hidrofóbico muy grande y el tamaño de la cavidad de unión gobierna (por lo general) su unión a las diferentes dianas moleculares debido a la estabilización lograda al formarse una interacción hidrofóbica y una red de puentes de hidrógeno. Hay múltiples formas de estabilización que se detallan en (**Chen IS & Kubo Y. 2018. J. Physiol 596.10, pp. 1833–1845.** <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1113/JP275236>) para diversos receptores: Cys-loop, P2X4, GIRK, e incluso podría atravesar membranas e interactuar con receptores como el FXR. Las afinidades a este tipo de receptores son menores a $EC_{50} < 0,25 \mu M$ comparado con otras moléculas (canales $EC_{50} = 1-10 \mu M$) que podrían también ser blancos de la ivermectina, disminuyendo potenciales efectos secundarios.

¿Qué nos dicen los ensayos clínicos?

1. A nivel clínico algunos reportes indican que la ivermectina y su uso en pacientes hospitalizados está asociado con una disminución de la mortalidad (**Cepelowicz J, et al. 2020. medRxiv preprint** [doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461](https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461))
2. Un metaanálisis concluye que no hay diferencias en la seguridad del medicamento a dosis standard y dosis altas, pero que se requieren más datos pues los disponibles no son suficientes para recomendar su uso a dosis más elevadas que las aprobadas (**Navarro M, et al. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 827–834** <https://doi:10.1093/jac/dkz524>)
3. Otro grupo señala que, en un ensayo clínico piloto, aleatorizado, doble ciego con placebo, se intentó determinar la disminución del número de PCR positivas y la carga viral en la población estudiada a los 7 días luego del tratamiento. Los pacientes presentaban enfermedad suave sin neumonía y sin riesgo de complicaciones adicionales. Las dosis de tratamiento eran de 400 mcg/kg. Los resultados demostraron una disminución de la mediana de número de pacientes con PCR positivos (días 4 y 7 post tratamiento) sin afectar la proporción de PCR positivos. La tos y la anosmia resultaron menores en frecuencia en el grupo con Ivermectina. Los investigadores sugieren que deben hacerse más ensayos para

llegar a conclusiones contundentes (**Chaccour C, et al. 2020. ISGlobal** <https://orcid.org/0000-0001-9812-050X>).

4. Estas conclusiones están reforzadas en diversos artículos que informan acerca de los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos. Concluyen que los resultados son prometedores, aunque faltan más ensayos. Finalmente insisten en que es fundamental la publicación formal de los datos y no solo como preprints. Otros estudios de metaanálisis insisten en que la ivermectina es positiva para el tratamiento de la COVID-19 con resultados sorprendentes de 100 % de los estudios evaluados como muy positivos, especialmente en su uso como tratamiento temprano de la enfermedad (**Kory P, et al. 2020. Front Line Covid-19 Critical Care Alliance Prophylaxis & Treatment Protocols For Covid-19** <https://www.flccc.net>; **Kaur H. et al. 2020. Pharmacological Reports** <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00195-y>; **Hill A. et al. 2020** <https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1>).

La controversia de la ivermectina, ¿qué hacer?

Como corolario de esta compleja historia, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (EEUU) había advertido a mediados del año pasado contra el uso de la ivermectina contra la COVID-19. La Oficina Panamericana de la Salud en su actualización de diciembre de 2020 (https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19200030_eng.pdf?sequence=17&isAllowed=y) apoya la posición del NIH.

Esta institución en los actuales momentos anuncia que no puede recomendar ni en contra o a favor de su uso y deja en manos de los clínicos y sus pacientes la decisión. Su mensaje es el siguiente (**Fellick M, 2021** <https://www.medscape.com/viewarticle/944440>):

“Resultados de ensayos clínicos bien diseñados, y bien conducidos son necesarios para proveer mayor evidencia que nos guíen en relación al rol de la ivermectina para el tratamiento de la COVID-19.”

La consecuencia de este hecho ha sido una controversia muy importante entre el NIH y grupos de clínicos del Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC), quienes argumentaron cada uno de los puntos elaborados por el NIH en contra de la ivermectina. Y piensan que debe implementarse en EEUU a nivel nacional. Muchos críticos insisten en que no hay evidencias suficientes para instruir un protocolo a favor de la ivermectina y comparan este caso con el de la hidroxicloroquina que en algún momento fue considerada como prometedora contra la COVID-10 y luego tuvo que ser abandonada (**Fellick M, 2021** <https://www.medscape.com/viewarticle/944440>).

Lo que pareciera ser concluyente de todo lo discutido es que la ivermectina y su uso en esta enfermedad debe ser validada en ensayos realizados con controles adecuados y aleatorizados apropiadamente que permitan a las agencias reguladoras sacar conclusiones ajustadas y oportunas.

Agradecimiento: a María Cristina Di Prisco y María Eugenia Grillet por la lectura crítica de este resumen y sus acertados comentarios.

Publicado en <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/covid-19/cv-status-y-controversias-de-la-ivermectina-enero-2021/> Portal de la Academia Nacional de Medicina 01 de febrero de 2021